

L'Efficacite des antibiotiques dans le mal de gorge aigu

Introduction et problématique

Dans ce chapitre, la littérature scientifique sur l'efficacité des antibiotiques dans le mal de gorge aigu est discutée. Les résultats des essais cliniques sont rassemblés sur base des questions suivantes:

- 1. Quelle est l'efficacité des antibiotiques sur l'évolution clinique, en d'autres termes, quelle est l'efficacité sur les symptômes tels mal de gorge et fièvre, l'état général du malade, la reprise du travail et les activités quotidiennes? On fait la distinction suivante: 1/ tous les patients souffrant de mal de gorge, 2/ les patients avec une infection pharyngée à streptocoques beta-hémolytiques du groupe A (patients GABHS-positifs) confirmée, et 3/ les patients chez lesquels une infection-GABHS n'a pu être démontrée par une culture de frottis de gorge (patients GABHS-négatifs).*
- 2. Quelle est l'efficacité des antibiotiques dans le mal de gorge aigu sur la prévention des complications?*
- 3. Quelle est l'efficacité des antibiotiques dans le mal de gorge aigu sur la prévention de rechute? Quel est le meilleur moment pour commencer le traitement pour prévenir une rechute?*
- 4. Quelle est la durée optimale du traitement pour obtenir un effet d'une part, et prévenir la rechute ou la récurrence de l'affection d'autre part?*
- 5. Y a-t-il des différences entre les différents antibiotiques en ce qui concerne le risque d'échec et de rechute clinique ou bactériologique? Y a-t-il des différences entre les différents antibiotiques examinés en ce qui concerne les effets indésirables?*

Pour chaque question, suivant la stratégie de recherche telle que décrite dans le chapitre II. Méthodologie, on prend d'abord en considération les informations tirées de méta-analyses ou des revues systématiques. Si ces informations ne permettent pas de répondre suffisamment aux questions posées, les essais cliniques originaux sont recherchés et ceux-ci sont discutés séparément.

1. Efficacité des antibiotiques sur l'évolution clinique

1.1. REVUES SYSTÉMATIQUES ET MÉTA-ANALYSES

1.1.1. Résultats de la stratégie de recherche

On a trouvé trois revues générales sur l'efficacité des antibiotiques dans le mal de gorge aigu.

La première est une revue descriptive des principales études et des développements en rapport avec les antibiotiques dans le mal de gorge aigu, dans laquelle on ne mentionne pas de stratégie de recherche (Bass 1991).

La deuxième concerne l'efficacité de la pénicilline en termes du nombre d'échecs, avec l'intention de comparer les études plus anciennes avec les nouvelles (Markowitz 1993). La publication rapporte seulement que l'on a recherché les études entre 1953 et 1993, sans mentionner la stratégie de recherche.

La troisième concerne une méta-analyse dans le Cochrane-Library de septembre 1999 (Del Mar 1999). Celle-ci a utilisé une stratégie de recherche systématique.

Bien qu'on ait pris la comparaison des antibiotiques avec un groupe placebo comme critère d'inclusion pour le rapport, il ressort de cette revue des études incluses qu'on a également repris des études qui établissent la comparaison avec un groupe qui ne reçoit pas de traitement. La randomisation n'est pas une condition indispensable d'inclusion, et des études ayant un setting et une année de réalisation très différents sont fusionnées dans la méta-analyse (par ex: des études des années '50 dans un hôpital militaire avec des études des années '90 en médecine générale).

Aucune de ces trois publications n'a été retenue pour la discussion.

1.2. ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS

1.2.1. Résultats de la stratégie de recherche

Trente publications sur des essais cliniques, destinés à évaluer l'efficacité des antibiotiques dans le mal de gorge aigu ont été trouvées. Une seule publication a été exclue parce qu'elle ne donne des résultats que pour une combinaison de trois diagnostics, en l'occurrence la nasopharyngite, la pharyngotonsillite et la bronchite (Taylor 1977), une autre parce qu'elle inclut aussi bien des patients souffrant de maux de gorge aigus que ceux souffrants d'otite moyenne (Chapple 1956). Une autre publication examine le sulfatriad, un anti-infectieux non

disponible en Belgique; elle est également exclue (McDonald 1951).

Les 27 publications restantes ont été examinées sur les trois critères de base (contrôle placebo, randomisation, double-aveugle). Treize publications répondent à ces critères de base.

1.2.2. Description des publications retenues

La description détaillée des études retenues est reprise dans l'annexe 6, tableau 6.3.1.a. La taille de l'échantillon varie de 26 à 1217. La période de suivi témoigne également d'une grande variation, d'1 jour à 6 mois, avec une durée médiane de 14 jours. Onze études sont de qualité suffisante, deux études sont de qualité insuffisante (pour les scores: voir annexe 4, tableau 3).

A quatre études près – une à propos des produits sulfanilamide et sulfatriad (Landsman 1951), une sur l'amoxicilline (Leelarasamee 2000) et deux sur l'érythromycine (Marlow 1989, Petersen 1997) – toutes les études examinent la pénicilline par voie orale. Deux études examinent, outre la pénicilline, un autre antibiotique, en l'occurrence le céfadroxil (Howe 1997) et le céfixime (Randolph 1985). La durée de l'administration de l'antibiotique varie considérablement d'une administration unique à un traitement de 10 jours. Huit études sont réalisées en médecine générale, une dans des centres médicaux de médecine générale, une en pratique pédiatrique, et trois dans un setting spécialisé. Dans la plupart des études, une distinction a été faite entre les GABHS-positifs et les GABHS-négatifs lors de l'analyse des résultats. Dans six études, seuls les patients avec une infection grave ont été inclus (selon les symptômes cliniques ou selon l'opinion du médecin). Dans 5 études, seul le critère mal de gorge aigu a été pris en compte pour l'inclusion des patients dans l'étude. Dans deux études, seuls les GABHS-négatifs ont été considérés.

1.2.3. Résultats

Les résultats des études retenues sont repris dans l'annexe 6, tableau 6.3.1 et sont discutés ci-après.

a. La population globale de patients

Mal de gorge

Dagnelie (1996) mentionne le nombre de patients qui souffrent encore de mal de gorge après deux jours dans le groupe traité par la pénicilline (31%) et dans le groupe placebo (49%). L'odds ratio s'élève à 2.1 (95% IC de 1.3 à 3.6) pour le placebo versus la pénicilline. Il s'agit ici de patients qui présentent au moins 3 des 4 critères Centor (fièvre, lymphadénopathie cervicale antérieure, tonsillite exsudative, absence de toux).

L'étude de Landsman et al (1951), qui inclut tous les patients avec un mal de gorge, donne des informations sur la durée moyenne du symptôme 'douleur' en général. La durée comporte en moyenne 1.81 jour avec la sulfanilamide versus 1.95 jour avec un placebo. La différence entre les deux groupes n'est pas significative. L'étude est de qualité insuffisante.

Leelarasamee et al (2000) mentionnent la durée moyenne du mal de gorge aigu chez des patients atteints de pharyngotonsillite non-exsudative (définie comme l'absence de pus visible ou de 'pustules' à la surface des tonsilles ou pharynx; l'absence de ganglions lymphatiques submandibulaires douloureux de manière unilatérale; la toux est admise mais uniquement si elle n'est pas fréquente). Le mal de gorge dure en moyenne 3.01 jours dans le groupe prenant de l'amoxicilline et 3.04 jours dans le groupe prenant un placebo (la différence n'est pas significative).

Whitfield et al (1981) comparent la durée du mal de gorge entre le groupe traité par la pénicilline et le groupe placebo, ne trouvent pas de différence significative. La réduction absolue du risque pour la pénicilline versus placebo est la suivante: 3% après 2 jours, 9% après 3 jours, 8% après 4 jours, et 1% après 6 jours. Il s'agit ici d'une étude de qualité insuffisante chez des patients qui ont été sélectionnés sur base du symptôme mal de gorge.

Dans l'étude de Zwart et al (2000), la présence de mal de gorge est rapportée au jour 7. A ce moment, 19% des patients qui ont reçu de la pénicilline pendant 7 jours ont encore mal à la gorge, par rapport à 42% des patients qui ont reçu de la pénicilline pendant 3 jours et 36% des patients qui ont reçu un placebo. Ce n'est qu'après une cure de 7 jours que l'on peut parler d'une réduction de risque significative versus placebo, ce qui implique un NNT de 6. Les mêmes résultats sont obtenus pour la durée du mal de gorge, qui, en médiane, est plus courte (1.7 jours) lors de l'administration de pénicilline pendant 7 jours que lors de l'administration d'un placebo ($p < .001$). Les patients de l'étude de Zwart (2000) présentent au minimum 3 critères Centor.

Fièvre

Dagnelie et al (1996) trouvent pour la fièvre un odds ratio non significatif de 1.9 (95% IC de 0.9 à 4.0) après deux jours pour la comparaison placebo-pénicilline.

Landsman et al (1951) ne trouvent pas de différence significative quant à la durée de la fièvre entre le sulfanilamide (1.15 jours) et le placebo (1.07 jours). Cette étude est de qualité insuffisante.

Leelarasamee et al (2000) ne trouvent pas de différence significative dans la durée de la fièvre entre l'amoxicilline (2.46 jours) et le placebo (2.48 jours).

Une partie considérable des patients de l'étude de Whitfield et al (1981) n'a pas de fièvre au début de l'étude, et chez le reste des patients il n'y a pas de différence importante entre le groupe traité par la pénicilline et le groupe placebo en ce qui concerne le nombre de jours que les patients ont de la fièvre. L'étude de Whitfield est de qualité insuffisante.

Etat général du malade

Il n'y a aucune étude qui donne des informations sur l'évolution de l'état général du malade chez des patients atteints de mal de gorge.

Reprise du travail et des activités quotidiennes

Dagnelie et al (1996) ne donnent pas de résultats explicites pour l'absentéisme au travail mais ils mentionnent qu'il n'existe pas de différence significative entre le groupe pénicilline et le groupe placebo. En ce qui concerne la limitation des activités quotidiennes, il existe

bien des résultats explicites. L'odds ratio après 2 jours pour le placebo par rapport à la pénicilline s'élève à 1.7 (95% IC de 1.0 à 2.9) en d'autres termes, il n'y a juste pas de différence significative.

Middleton et al (1988) constatent que 89% de tous les patients qui à l'origine sont absents au travail ou à l'école restent au moins 24 heures à la maison quelle que soit la thérapie. On ne sait pas s'il existe une différence entre la pénicilline et le placebo au niveau de la reprise du travail ou des cours après ces 24 heures.

Zwart et al (2000) ne mentionnent pas de résultats concernant l'absentéisme mais mentionnent le nombre de jours pour les patients puissent reprendre leurs activités quotidiennes. Le résultat est une reprise plus précoce lors d'une cure de pénicilline de 7 jours par rapport au placebo, avec une différence moyenne de 2 jours ($p < .001$).

b. Patients GABHS-positifs

Mal de gorge

Dagnelie et al (1996) trouvent une différence significative pour le mal de gorge entre le placebo et la pénicilline après 2 jours de thérapie, avec un odds ratio de 3.8 (95% IC de 1.7 à 8.8). Les cahiers des patients confirment l'efficacité supérieure des antibiotiques.

Dans la publication de De Meyere et al (1992), on mentionne une réduction absolue du risque de 43% lors de l'administration de la pénicilline au jour 3 ($p < .0001$). Les données dans les cahiers des patients (disponibles pour 74% des patients) confirment ce résultat. Le symptôme 'mal de gorge' est significativement moins présent dans le groupe ayant pris de la pénicilline du jour 2 au jour 5 inclus. La durée du mal de gorge est d'après l'évaluation par le patient en moyenne à 2.8 jours lors de la prise de pénicilline et à 3.7 jours lors de la prise d'un placebo, en d'autres termes il y a un gain d'environ 1 jour.

Middleton et al (1988) constatent une différence significative entre la pénicilline et le placebo après 48 heures, mais pas après 24 heures. Chez 93% des patients qui prennent de la pénicilline, on constate une amélioration après 48 heures versus 73% dans le groupe placebo, en d'autres termes une réduction absolue du risque de 20%.

Pichichero et al (1987) présentent les résultats dans une figure qui montre une différence significative entre la pénicilline et le placebo au deuxième et troisième jour de la thérapie mais pas le premier jour.

Dans l'essai de Randolph et al (1985), l'efficacité après 24 heures est montrée dans une figure: il y a une différence significative en faveur de la médication active (pénicilline ou cefadroxil).

Fièvre

Dagnelie et al (1996) trouvent un odds ratio pour la fièvre de 5.0 (95% IC de 1.3 à 18.8) entre la pénicilline et le placebo après deux jours de traitement, en d'autres termes une efficacité significative supérieure de la pénicilline.

Krober et al (1985) mentionnent une différence significative entre la pénicilline et le placebo ($p < .01$) entre 16 et 48h après le début du traitement mais ne donnent pas de chiffres concrets (présentation sous forme de schéma graphique).

Middleton et al (1988), n'ont pas trouvé de différence significative entre la pénicilline et le placebo, ni après 24 heures ni après 48 heures, mais des chiffres précis font défaut dans l'article. Dans cette étude tous les patients sont en plus traités par l'aspirine ou par le paracétamol.

Pichichero et al (1987) présentent une figure avec des valeurs p pour les différences entre le groupe sous pénicilline et le groupe sous placebo, avec un $p < .001$ pour le deuxième jour et un $p < .05$ pour le troisième jour du traitement.

Randolph et al (1985) présentent les résultats après 24 heures dans une figure et mentionnent une différence significative entre la pénicilline et cefadroxil d'une part, et le placebo d'autre part ($p < .01$).

Etat général du malade

De Meyere et al (1992) trouvent une différence significative en ce qui concerne le malaise au jour 3 ($p < .04$); en termes de temps, l'amélioration dans le groupe ayant pris de la pénicilline est obtenue en moyenne environ 8 heures plus tôt que dans le groupe sous placebo.

D'après les résultats de Middleton et al (1988), la pénicilline n'est d'aucune efficacité sur l'état général du patient après 24 heures (pas de chiffres), mais bien après 48 heures: 85% des patients qui prennent de la pénicilline ont à ce moment-là une amélioration par rapport à 67% des patients du groupe placebo, en d'autres termes une réduction absolue du risque de 18% ($p = .025$).

Randolph et al (1985) constatent d'après les informations du patient, des parents ou du médecin une absence d'amélioration clinique après 18 à 24 heures chez 8 à 12% des patients qui reçoivent de la pénicilline ou de la cefadroxil versus 79% à 96% des patients sous placebo. La réduction absolue du risque s'élève à 71% selon l'opinion du patient, à 68% selon l'opinion des parents et à 84% selon l'opinion du médecin.

Reprise du travail et des activités quotidiennes

Dans l'étude de Dagnelie et al (1996), l'odds ratio placebo versus pénicilline en ce qui concerne la limitation des activités quotidiennes est après 2 jours de 2.0 (95% IC de 0.9 à 4.4) en d'autres termes pas de différence entre la pénicilline et le placebo.

c. Patients GABHS-négatifs

Mal de gorge

Dans l'étude de Dagnelie et al (1996), on ne trouve pas de différence significative entre la

pénicilline et le placebo après 2 jours de traitement (odds ratio pour placebo par rapport à la pénicilline = 1.3; 95% IC de 0.6 à 2.7).

Marlow et al (1989) ne constatent pas de différence significative entre l'érythromycine et le placebo quant au nombre de jours nécessaires pour obtenir une amélioration ou une résolution du mal de gorge (durée médiane de 2 jours jusqu'à l'amélioration et de 4 jours jusqu'à la résolution du mal dans les deux groupes étudiés).

Petersen et al (1997) mentionnent aussi bien le pourcentage de patients améliorés au jour 3, ce qui donne une réduction absolue du risque de 14% (NNT=7), que la durée moyenne pour obtenir l'amélioration en l'occurrence de 4 jours dans le groupe ayant pris de l'érythromycine versus 5 jours dans le groupe ayant pris un placebo (valeurs p non mentionnées).

Fièvre

Dans l'étude de Dagnelie et al (1996), il n'apparaît aucune différence significative entre la pénicilline et le placebo (odds ratio pour le placebo par rapport à la pénicilline= 1.2; 95% IC de 0.5 à 3.2).

Etat général du malade

De Meyere et al (1992) remarquent qu'il n'existe pas de différence significative au jour 3 entre la pénicilline et le placebo mais ils ne donnent pas de chiffres précis.

Marlow et al (1989) mentionnent un bénéfice significatif de 2 jours (en médiane) en ce qui concerne l'amélioration du malaise et un bénéfice de 2.5 jours (en médiane) en ce qui concerne le temps jusqu'au moment de résolution du malaise chez les patients traités par l'érythromycine.

Petersen et al (1997) ne trouvent pas de différence significative entre l'érythromycine et le placebo en ce qui concerne la durée du malaise mais ils ne donnent pas de chiffres exactes.

Randolph et al (1985) constatent après 18 à 24 heures une amélioration chez 20% des patients, aussi bien dans le groupe ayant pris la pénicilline ou le céphadroxil que dans le groupe ayant pris un placebo.

Reprise du travail et des activités quotidiennes

Dans l'étude de Dagnelie et al (1996), on donne des résultats concernant la limitation des activités quotidiennes. L'odds ratio pour le placebo versus la pénicilline s'élève après 2 jours à 1.3 (95% IC de 0.6 à 2.7).

Dans l'étude de Petersen et al (1997), on n'a pas trouvé de différence significative entre l'érythromycine et le placebo pour le délai d'amélioration au niveau des activités (pas de chiffres disponibles).

2. Efficacité des antibiotiques sur la prévention des complications

2.1. REVUES SYSTÉMATIQUES ET MÉTA-ANALYSES

2.1.1. Résultats de la stratégie de recherche

On n'a pas trouvé de revues systématiques ou de méta-analyses sur cette question.

2.2. ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS

2.2.1. Résultats de la stratégie de recherche

Dans les RCT's aptes à évaluer l'efficacité des antibiotiques dans le mal de gorge, les auteurs ne donnent pas des informations de manière systématique sur l'incidence des complications. Huit publications font rapport de manière explicite de l'incidence de complications chez les patients inclus dans les études (Dagnelie 1996, De Meyere 1992, Howe 1997, Landsman 1951, Leelarasamee 2000, Pichichero 1987, Whitfield 1981, Zwart 2000).

2.2.2. Description des publications retenues

Une description détaillée des publications est reprise dans l'annexe 6, tableau 6.3.1.a et dans la paragraphe 1.2.2. de ce chapitre.

2.2.3. Résultats

Dans aucune étude, on n'a pu constater des cas de rhumatisme articulaire aigu ou de glomérulonéphrite.

Dans l'étude de Dagnelie et al (1996), 1 des 118 patients du groupe placebo souffre d'une monoarthrite au coude après 8 jours. Ce patient est rétabli après un traitement de 2 semaines par la pénicilline. Deux des 118 patients sous placebo ont interrompu l'étude à cause d'un abcès menaçant après 2 jours (1 infection par streptocoques du groupe A; 1 infection par streptocoques du groupe G).

Dans l'étude de Howe et al (1997), 1 des 40 patients du groupe ayant pris de la pénicilline a interrompu l'étude à cause d'un abcès.

Landsman et al (1951) mentionnent un abcès chez 2 des 43 patients du groupe placebo par

rapport à 0 dans le groupe des 26 patients traités par la sulfanilidine. L'étude est de qualité insuffisante.

Leelarasamee et al (2000) constatent des complications chez 2.5% des patients faisant partie du groupe traité par l' amoxicilline et chez 3% des patients du groupe traité par placebo, ce qui donne une différence non significative entre les deux groupes ($p=0.56$). La complication la plus courante est la bronchite, qui apparaît chez 10 des 606 patients sous amoxicilline et chez 10 des 611 patients sous placebo. Une tonsillite folliculaire est constatée chez 3 patients sous amoxicilline et chez 5 patients sous placebo. Un seul patient du groupe placebo a développé une bronchopneumonie et s'est rétabli après avoir été hospitalisé.

Pichichero et al (1987) mentionnent qu'aucune complication suppurative n'est apparue dans leur groupe d'étude.

Un des 177 patients qui ont reçu un placebo dans l'étude de Zwart et al (1999) a souffert de polyarthrite de nature passagère. En outre, il est question d'un abcès péritonsillaire chez 3 des 177 patients du groupe placebo. D'autres complications mentionnées dans le groupe placebo sont l'érysipèle de la main (1 patient) et l'impétigo (1 patient).

3. Efficacité des antibiotiques sur la prévention des rechutes

3.1. REVUES SYSTÉMATIQUES ET MÉTA-ANALYSES

3.1.1. Résultats de la stratégie de recherche

On n'a pas trouvé de revues systématiques ou de méta-analyses sur l'efficacité des antibiotiques dans la prévention des rechutes. Il existe un article général descriptif sur l'efficacité d'une administration précoce d'antibiotiques sur le taux de récurrence, sans mention de la stratégie de recherche (Gerber 1991). Cette publication n'a pas été retenue pour la discussion.

3.2. ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS

3.2.1. Résultats de la stratégie de recherche

Quatre RCT's donnent des informations à propos de la rechute à terme. L'étude de Pichicero et al (1987) n'est pas effectuée en double aveugle pour ce critère d'évaluation et n'est dès lors pas discutée.

Trois RCT's analysent l'efficacité d'une thérapie immédiate par rapport à une thérapie différée par antibiotiques sur la récurrence d'une infection aux streptocoques (El-Daher 1991, Gerber 1990, Pichichero 1987). Seul El-Daher et al (1991) mentionnent que l'étude a été effectuée en double aveugle. Cette étude est retenue pour la discussion.

3.2.2. Description des publications retenues

Dans les essais retenus, on fait la distinction entre la rechute bactériologique et la rechute clinique. Ces critères d'évaluation sont définis de manières différentes.

Dagnelie et al (1996) font une évaluation de la récurrence du mal de gorge ou d'infections respiratoires supérieures sans tenir compte des résultats bactériologiques.

Dans l'étude de Howe et al (1997), la rechute est définie comme une nouvelle consultation pour un mal de gorge après 14 jours, qui se conclut par une prescription d'antibiotiques.

Dans l'étude de Zwart (1999), la récurrence du mal de gorge dans la période de suivi est considérée comme une rechute.

L'étude de El-Daher et al (1991) est effectuée dans une clinique pédiatrique chez 306 patients présentant au minimum 3 symptômes suggestifs de pharyngite GABHS. Un traitement immédiat par la pénicilline-V pendant 10 jours est comparé à une cure différée de 10 jours précédée par une cure placebo de 2 à 3 jours. Il n'est pas clair si le traitement immédiat suit le placebo afin de garantir le double aveugle. Il n'y a que les patients GABHS-positifs qui sont

repris dans l'analyse (75%). Bien qu'il soit établi qu'il s'agit d'une étude randomisée, une description précise de la procédure de randomisation fait défaut. La réapparition d'une pharyngite GABHS est confirmée par une culture de la gorge positive et des symptômes suggestifs de pharyngite GABHS lors du suivi. Le sérotype n'a pas été analysé. On fait la distinction entre rechute (= rechute lors du suivi après 3 semaines), réapparition précoce (= réapparition au cours du premier mois après le suivi) et réapparition tardive (=réapparition entre 1 et 4 mois après le suivi).

3.2.3. Résultats

Dagnelie et al (1996) ont observé une différence de 1% entre le groupe sous pénicilline (pendant 10 jours) et le groupe sous placebo sur une période de 6 mois, à l'avantage de la pénicilline, lorsqu'on considère la totalité du groupe des patients, et une différence de 7% chez les GABHS-positifs (pas de valeurs p données).

Howe et al (1997) mentionnent les chiffres pour le groupe global. Ils sont aussi bas dans le groupe ayant pris des antibiotiques (pénicilline ou céfixime) que dans le groupe placebo. Les résultats ne peuvent pas être exprimés en pourcentages étant donné qu'on ne sait pas pour combien de patients ces données ont été enregistrées.

Aussi bien à court terme (8 à 15 jours) qu'à long terme (60-180 jours), Zwart et al (2000) ont observé significativement plus de rechutes chez les patients qui ont reçu de la pénicilline pendant 3 jours (41% entre jour 8 et jour 15; 38% entre jour 16 et jour 180) que chez les patients qui ont pris un placebo (28% entre jour 8 et jour 15; 25% entre jour 16 et jour 180). La différence entre la pénicilline pendant 7 jours et le placebo n'est pas significative dans aucune de ces deux périodes.

Dans l'étude de El-Daher et al (1991), on retrouve dans la période d'observation de 4 mois significativement plus de cas de pharyngite GABHS lors d'un traitement précoce à un traitement différé, avec une réduction de risque absolue de 5% en ce qui concerne la rechute et de 10 à 11% en ce qui concerne la récurrence.

4. La durée optimale de l'administration des antibiotiques

4.1. REVUES SYSTÉMATIQUES ET MÉTA-ANALYSES

4.1.1. Résultats de la stratégie de recherche

On n'a pas trouvé de revues systématiques ou de méta-analyses sur la durée optimale de l'administration des antibiotiques.

4.2. ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS

4.2.1. Résultats de la stratégie de recherche

Sept publications rapportent les résultats d'une étude originale dans laquelle différentes durées d'administration d'antibiotiques sont comparées (Gerber 1987, Hansen 1983, Schmidt 1982, Schwartz 1981, Strömberg 1988, Wannamaker 1953, Zwart 2000). A l'exception de l'étude la plus ancienne (Wannamaker 1953), toutes les études mentionnent l'une ou l'autre forme de randomisation. Deux études sont effectuées en double aveugle (Schmidt 1982, Zwart 1999). Seuls ces 2 études ont été retenues pour la discussion.

4.2.2. Description des publications retenues

La description et les résultats de ces 2 études sont repris dans l'annexe 6, tableaux 6.3.1.a et 6.3.1.b.

La publication de Schmidt et al (1982) est d'une qualité méthodologique insuffisante (voir annexe 4, tableau 3). Un groupe de 111 patients atteints d'une infection à streptocoques beta-hémolytiques et âgés au moins de deux ans a été randomisé pour une cure de cinq versus dix jours à la phénoxyéthylpénicilline à une dose adaptée à l'âge.

L'étude de Zwart et al (1999) est de qualité suffisante (voir annexe 4, tableau 3) et a lieu en médecine générale. Les patients atteints de mal de gorge aigu qui présentent au minimum 3 des 4 critères de Centor sont randomisés en trois groupes: pénicilline pendant 7 jours (n=190); pénicilline pendant 3 jours et 4 jours placebo (n=194); placebo pendant 7 jours (n=177).

4.2.3. Résultats

Dans l'étude de Schmidt et al (1982), on n'a pas établi de différence significative en ce qui concerne la rechute bactériologique entre les patients sous pénicilline pendant 5 jours et les patients sous pénicilline pendant dix jours, avec un pourcentage de patients streptocoques-positifs de respectivement 25% et 18%, 14 à 28 jours après le début du traitement. Le

pourcentage de patients streptocoques-positifs qui ont présenté des rechutes cliniques durant cette période est respectivement de 20% et de 12% (pas de valeur p rapportée). Il n'y a pas d'informations disponibles sur l'observance du traitement chez les patients dans les deux groupes.

Dans l'essai clinique de Zwart et al (2000) les auteurs comparent aussi bien l'effet immédiat que l'effet différé d'un traitement pendant 7 jours par rapport à un traitement de 3 jours.

Le tableau ci-dessous donne les résultats de l'étude de Zwart et al (2000).

Effet immédiat			Effet différé					
<u>Nombre (%) de patients avec éradication de GABHS:</u>			<u>Nombre (%) de patients GABHS-positifs après deux semaines:</u>					
p<0.05								
Pen 7d: 57 (72%) ; Pen 3d: 36 (41%)			p<.05					
ARR=31%; RRR=43%; NNT=3			pén. 7j:22 (28%) ; pén. 3j:51 (59%) RAR=31%, RRR=53%, NNT=3					
<u>Réduction (en nombre de jours en médiane) de la durée du mal de gorge (la pén. 7 jours versus la pén. 3 jours):</u>			<u>Récurrence du mal de gorge j8-15:</u>					
. les patients en général	1.9	p<0.001	pén. 7j: 56 (32%) ; pén. 3j: 73 (41%) RAR=9%, RRR=22%, NNT=11					
. les GABHS-positifs 3+:	2.5	p<0.001	<u>Récurrence du mal de gorge j16-180:</u>					
. les GABHS-positifs <3+:	2.5	p=0.08				pén. 7j: 52 (33%) ; pén. 3j: 56 (38%) RAR=5%, RRR=13%, NNT=20		
. autres SBH 3+:	1.5	p=0.03	ns					
. autres SBH <3+:	0.8	p=0.80						
. SBH-:	0.3	p=0.26						

Légende: pén.= pénicilline; GASHB= streptocoques beta-hémolytiques du groupe A; p= valeur p d'évaluation de signification; ns= non significatif; RAR= réduction absolue de risque; RRR= réduction de risques relatif; NNT= nombre à traiter; SBH= streptocoques beta-hémolytiques.

Il existe peut-être une différence d'observance du traitement: 6% des patients du groupe traité pendant 7 jours ont été exclus de l'étude en raison de problèmes d'observance du traitement, versus 0.5% dans le groupe traité pendant 3 jours (on ne mentionne pas de valeur p).

Dans le groupe traité pendant 7 jours, une réduction significative de la durée du mal de gorge est constaté par rapport au groupe traité pendant 3 jours (différence de 1.9 jours en médiane). Le bénéfice s'observe surtout chez les patients GABHS-positifs. Les patients SBH-négatifs ne tirent aucun bénéfice sur la durée du mal de gorge d'une cure de 7 jours versus 3 jours (différence de 0.3 jours en médiane). Une éradication du pathogène original est obtenue chez 72% des patients GABHS-positifs traités pendant 7 jours et chez 41% des patients GABHS-positifs traités pendant 3 jours (p<0.05).

La récurrence du mal de gorge est évaluée sans tenir compte du résultat du frottis de la gorge. Au cours de la première semaine suivant l'arrêt du traitement, les pourcentages de patients ayant mal à la gorge s'élèvent respectivement de 41% dans le groupe de 3 jours et

de 32% dans le groupe de 7 jours (non significatif); et après 2 à 6 mois respectivement de 38% et de 33% (non significatif).

5. Choix de l'antibiotique

5.1. REVUES SYSTÉMATIQUES ET MÉTA-ANALYSES

5.1.1. Résultats de la stratégie de recherche

Trois méta-analyses analysent l'efficacité des antibiotiques à l'aide d'études comparatives (Deeter 1992, Pichichero 1991, Pichichero 1993). La publication de Pichichero et al de 1993 ne donne pas d'informations sur la stratégie de recherche. Les autres deux publications ne font pas de différence entre les études en double aveugle et celles qui ne le sont pas. Aucune des trois méta-analyses n'a dès lors été retenue pour la discussion.

5.2. ESSAIS CLINIQUES RANDOMISÉS

5.2.1. Résultats de la stratégie de recherche

Sur les 76 publications qui comparent les antibiotiques entre eux dans le mal de gorge aigu, 13 sont randomisées et en double aveugle:

- . 4 comparent la pénicilline avec une céphalosporine (Disney 1992, Hennes 1982, Randolph 1985, Reed 1991);
- . 5 comparent la pénicilline avec un néo-macrolide (Bachand 1991, Levenstein 1991, O'Doherty 1996, Stein 1991, Watkins 1997);
- . 1 compare la pénicilline avec la sultamicilline (Aronoff 1984);
- . 1 compare la pénicilline avec l'association triméthoprim-sulfaméthoxazol (Trickett 1973);
- . 2 comparent un macrolide avec un néo-macrolide (Derriennic 1993, Müller 1993).

5.2.2. Description des publications retenues

Pour plus de détails au sujet des publications retenues, voir l'annexe 6, tableau 6.3.2.a. Dans onze des treize études, on ne trouve que des patients qui, d'après les résultats d'une culture effectuée à partir d'un frottis de la gorge ou d'un test rapide, font une infection à streptocoques. Cinq études ont été réalisées exclusivement chez des enfants. La durée de l'administration des antibiotiques – lorsqu'elle est connue – varie de 1 à 14 jours (médiane de 10 jours), la taille du groupe de 52 à 553 (médiane de 243). La durée de l'observation est d'un jour au minimum et de 2 mois au maximum. Deux études ont un score inférieur à 50% en ce qui concerne la qualité méthodologique (Hennes 1982, Müller 1993) (score de qualité: voir annexe 4, tableau 3). L'étude de Müller et al (1993) aurait du été réalisée en double aveugle, mais étant donné le nombre différent de prises pour les produits comparés (1x p/j contre 4x p/j) sans complément de comprimés placebo, cette méthode en double aveugle peut être remise en question.

5.2.3. Résultats

Les résultats des publications retenues sont donnés en détails dans l'annexe 6, tableau 6.3.2.b.

Echecs cliniques

Sept études comparent l'effet des deux antibiotiques sur l'échec clinique dans la période qui suit l'arrêt du traitement (i.c. entre 2 et 10 jours après le traitement):

‡ L'étude de Bachand (1991) rapporte le pourcentage de patients chez qui les symptômes ne se sont pas encore améliorés ou se sont même aggravés et chez qui le pathogène est encore toujours présent: 9% avec la pénicilline et 5% avec la clarithromycine (RAR pour la clarithromycine par rapport à la pénicilline= 4%; non significatif).

‡ Derriennic et al (1993) trouvent un rétablissement ou une amélioration symptomatique chez 94.1% des patients traités par la dirithromycine et chez 94.6% des patients traités par l'érythromycine.

‡ Hennes (1982) ne trouve que 7% de patients symptomatiques traités à la pénicilline et 3% traités au céfadroxil (RAR pour le céfadroxil par rapport à la pénicilline = 4%; pas de valeur p mentionnée). L'étude est de qualité insuffisante.

‡ Levenstein (1991) trouve que tous les patients, aussi bien ceux traités par la pénicilline que ceux traités par la clarithromycine (RAR pour la clarithromycine par rapport à la pénicilline =0%) sont améliorés.

‡ Müller et al (1993) ne trouvent pas de différence significative entre la dirithromycine et l'érythromycine dans les pourcentages de patients chez qui la thérapie échoue. Le nombre d'échecs cliniques s'élève à 6.2% pour la dirithromycine et à 2.0% pour l'érythromycine. L'étude est de qualité insuffisante et le principe en double aveugle peut être remis en question.

‡ O'Doherty et al (1996) trouvent un statu quo ou une aggravation chez 3% des patients qui prennent de la pénicilline, 1% pour l'azithromycine 10mg/kg/j, et 0% pour l'azithromycine 20mg/kg/j (RAR pour l'azithromycine 10mg/kg/j par rapport à la pénicilline= 2%, pour l'azithromycine 20mg/kg/j par rapport à la pénicilline= 3%; non significatif).

‡ Dans l'étude de Reed et al (1991) le pourcentage d'échecs cliniques est de 0% pour la pénicilline et de 4% pour le céfaclor (RAR pour la pénicilline par rapport au céfaclor= 4%; pas de valeur p mentionnée). Le pourcentage de patients qui sont guéris ou améliorés, s'élève à environ 87% dans les deux groupes.

Une seule étude ne mentionne pas de chiffres pour l'efficacité clinique immédiatement après le traitement, mais elle donne des informations sur la situation clinique à un moment ultérieur. (Stein 1991). Dans cette étude, on vérifie chez combien de patients les symptômes ne se sont pas encore améliorés à la fin de l'étude, en l'occurrence après 35 jours. Les pourcentages s'élèvent à 6% pour la pénicilline et à 4% pour la clarithromycine (RAR pour la clarithromycine par rapport à la pénicilline= 2%; pas de valeur p mentionnée).

Watkins et al (1997) rapportent simultanément les résultats concernant l'échec thérapeutique et les rechutes cliniques. Ceux-ci sont de 5.8% pour la pénicilline et de 3.4% pour la dirithromycine (RAR pour la dirithromycine par rapport à la pénicilline= 2.4%; non significatif). Il n'y a pas de données séparées sur l'échec et les rechutes.

Echecs bactériologiques

Toutes les études mentionnent l'effet des antibiotiques comparés entre eux sur l'échec bactériologique. Quelques études prennent en considération une définition plus large: le pourcentage de patients qui sont encore GABHS-positifs d'après une culture d'un frottis de la gorge - sans plus. D'autres études ne considèrent comme échecs bactériologique que les patients chez qui il est question du même sérotype GABHS à la fin du traitement. Les chiffres exacts par étude figurent dans l'annexe 6, tableau 6.3.2.b..

En général, on peut dire que les pourcentages d'échecs bactériologiques ne montrent pas de différence significative entre la pénicilline et les autres antibiotiques, à l'exception de deux études:

‡ Derriennic et al (1993) n'observent pas de différence dans l'élimination du pathogène d'origine sur une période de 3 à 5 jours après la fin du traitement, avec un pourcentage de succès de 79% pour la dirithromycine et de 86% pour l'érythromycine. Dans la période de suivi de 2 à 3 semaines après le traitement, il semble que le pathogène soit éliminé chez plus de patients du groupe traité à l'érythromycine (86%) par rapport au groupe traité par la dirithromycine (70%; $p=0.001$).

‡ Dans l'étude de O'Doherty et al (1996), la pénicilline est comparée à l'azithromycine. Le pourcentage d'échecs bactériologiques (streptocoque du même sérotype lors d'une observation quelques jours après la fin du traitement) s'élève à 9% pour la pénicilline versus 2% pour l'azithromycine 10mg ou 20mg ($p=0.011$).

Rechute clinique

Deux études définissent la rechute clinique comme étant la réapparition ou l'aggravation des symptômes de pharyngite après un début de rétablissement ou d'amélioration:

‡ Bachand (1991) rapporte 20% de rechute entre 15 et 56 jours après le traitement avec la pénicilline versus 23% avec la clarithromycine (RAR pour la pénicilline par rapport à la clarithromycine= 3%; non significatif).

‡ Dans l'étude de O'Doherty et al (1996), les pourcentages de rechute sont les suivants: pour la pénicilline 2%, l'azithromycine 10mg/kg/j 6% et l'azithromycine 20mg/kg/j 5% (RAR pour la pénicilline par rapport à l'azithromycine 10mg/kg/j= 4%, par rapport à l'azithromycine 20mg/kg/j= 3%; pas de valeur p mentionnée).

Deux études définissent la rechute clinique comme une réapparition des symptômes associée à une culture de frottis de la gorge positif:

◀ Aronoff et al (1984) ne trouvent aucun patient symptomatique avec une rechute bactériologique (GABHS-positif), ni avec la pénicilline, ni avec la sultamicilline.

◀ Disney et al (1992) recherchent combien de patients ayant une culture positive d'un frottis de la gorge du même sérotype présentent à nouveau des symptômes, mais ne mentionnent pas à quel moment ceci est examiné. Le pourcentage s'élève à 8% pour la pénicilline et à 3% pour la céfalexine (RAR pour la céfalexine par rapport à la pénicilline= 5%; $p=.01$).

Les trois études suivantes ne donnent pas de définition du critère 'rechute clinique':

◀ Müller et al (1993) constatent une rechute clinique chez 2.1% des patients du groupe traité par la dirithromycine par rapport à 4% du groupe traité par l'érythromycine dans les trois à cinq jours après la fin du traitement. Dans les trois à cinq semaines après la fin du traitement, les pourcentages s'élèvent respectivement à 7.9% et 3.2%. Les différences entre les deux groupes traités ne sont significatives à aucun de ces deux moments. L'étude est de qualité insuffisante.

◀ Reed et al (1991) signalent une rechute au cours des 48 heures qui suivent la fin du traitement chez 13% du groupe traité par la pénicilline et chez 9% du groupe traité par céfaclor (RAR pour le céfaclor par rapport à la pénicilline= 4%; pas de valeur p mentionnée).

◀ Stein et al (1991) trouvent pour la durée totale de l'étude 11% de rechute clinique pour la pénicilline et 15% pour la clarithromycine (RAR pour la pénicilline par rapport à la clarithromycine=4%; pas de valeur p mentionnée).

Rechute bactériologique

Sept études mentionnent le pourcentage de patients qui ont fait une rechute après une culture négative au début; cinq études n'ont inclus que des patients chez qui le même sérotype est présent comme au début du traitement.

Les pourcentages sont comparables entre les différents groupes étudiés, à l'exception de deux études. Dans l'étude d' Aronoff et al (1984), on trouve un taux de rechute de 20% pour la sultamicilline par rapport à 0% pour la pénicilline, mais on ne mentionne pas de valeur p . Ceci concerne les GABHS-positifs sans distinction de sérotype. Une seule étude qui compare le pourcentage de GABHS-positifs (sans distinction de sérotype) entre la pénicilline et la combinaison de triméthoprim-sulfaméthoxazole (Trickett 1973) trouve des pourcentages de rechute de respectivement 8% et 25% (RAR pour la pénicilline par rapport à la combinaison=17%; pas de valeur p mentionnée).

Effets indésirables

Dix études donnent des informations sur l'incidence des effets indésirables. Cinq études trouvent une différence significative. Quatre comparent un néomacrolide à la pénicilline et une compare un néomacrolide à un macrolide.

Une étude (O'Doherty 1996) trouve un nombre accru de dropout en raison des effets

indésirables avec l'azithromycine par rapport à la pénicilline ($p < .025$).

Deux études trouvent significativement plus d'effets indésirables avec la clarithromycine (en général ou gastro-intestinaux), avec une réduction absolue de risque pour la pénicilline de 13% à 17% par rapport à la clarithromycine (Bachand 1991, Stein 1991). Une troisième étude trouve par contre une fréquence peu élevée d'effets indésirables pour la clarithromycine et pas de différence par rapport à la pénicilline (Levenstein 1991).

Une étude comparative entre la dirithromycine et la pénicilline trouve significativement plus de nausées (15% vs 6% ; $p < .05$) et de douleurs abdominales (14% contre 6%; $p < .05$) lors de la prise de dirithromycine (Watkins 1997).

D'après une étude (Derriennic 1993), l'érythromycine entraîne significativement plus d'effets indésirables par rapport à la dirithromycine c'est-à-dire 54.5% versus 44.2% ($p = .015$). Des effets indésirables intestinaux et des éruptions cutanées sont, d'après cette étude, significativement plus fréquents avec l'érythromycine qu'avec la dirithromycine.

Une autre étude comparative entre les mêmes produits ne trouve pas de différence significative dans l'apparition d'effets indésirables: 20.2% des patients qui prennent de la dirithromycine par rapport à 20.9% des patients qui prennent de l'érythromycine (Müller 1993). Cette étude est de qualité insuffisante.

Aucune étude ne signale d'effets indésirables graves.

Résumé et conclusions

Mal de gorge aigu

Niveaux de preuve:

Niveau 1:	Une ou plusieurs méta-analyses de qualité suffisante ou plusieurs RCT's de qualité suffisante
Niveau 2:	Un RCT de qualité suffisante
Niveau 3:	Résultats contradictoires de méta-analyses ou de RCT's de qualité suffisante; ou absence de méta-analyses ou de RCT's de qualité suffisante; ou absence de RCT's

1. Quelle est l'efficacité des antibiotiques sur l'évolution clinique des patients atteints d'un mal de gorge aigu?

1.1. La population globale de patients

Mal de gorge

La pénicilline a un effet favorable sur l'évolution clinique du mal de gorge dans une population sélectionnée de patients qui répondent au moins à trois des quatre critères Centor (fièvre, lymphadénopathie cervicale antérieure, exsudat, absence de toux) et avec une prévalence d'infection à streptocoques beta-hémolytiques du groupe A (patients GABSH-positifs) d'environ 50%.

Niveau de preuve: 1

Pour qu'un patient n'ait plus mal à la gorge après 2 ou 7 jours, 6 patients doivent être traités par la pénicilline.

Niveau de

preuve: 2

La seule étude qui analyse l'efficacité de la pénicilline sur le mal de gorge chez des patients qui se présentent avec cette plainte mais qui n'ont pas été sélectionnés sur base des critères Centor est de qualité insuffisante et ne trouve aucune efficacité.

Niveau de

preuve: 3

L'amoxicilline n'a aucun effet sur la durée du mal de gorge chez des patients atteints de mal de gorge aigu qui ne présentent aucun des symptômes suivants: pus ou pustules visibles à la surface des amygdales ou du pharynx, douleur unilatérale submandibulaire des ganglions lymphatiques, toux fréquente.

Niveau de preuve: 2

Fièvre

La pénicilline n'a aucun effet sur la disparition de la fièvre chez les patients atteints de mal de gorge aigu qui répondent au minimum à 3 critères Centor.

Niveau de preuve: 2

Il n'est pas possible de se prononcer quant à l'efficacité de la pénicilline sur la disparition de la fièvre chez des patients atteints de mal de gorge aigu qui ne sont pas sélectionnés sur base des critères Centor. La seule étude qui analyse ce résultat est de qualité insuffisante et ne trouve aucune efficacité.

Niveau de preuve: 3

L'amoxicilline n'a aucun effet sur la durée de la fièvre chez des patients atteints de mal de gorge aigu et qui ne présentent aucun des symptômes suivants: pus ou pustules visibles à la surface des amygdales ou du pharynx, douleur unilatérale submandibulaire des ganglions lymphatiques, toux fréquente.

Niveau de preuve: 2

Etat général du malade

Il n'est pas possible de se prononcer quant à l'efficacité des antibiotiques sur l'état général du malade, étant donné le manque de données dans les études disponibles.

Niveau de preuve: 3

Absentéisme au travail ou à l'école

La pénicilline n'a aucun effet sur le phénomène d'absentéisme à l'école ou au travail chez des patients atteints de mal de gorge aigu qui répondent à au moins trois critères Centor.

Niveau de preuve: 2

Il n'est pas possible de se prononcer quant à l'efficacité de la pénicilline sur l'absentéisme à l'école ou au travail chez des patients atteints de mal de gorge aigu qui ne sont pas sélectionnés sur base des critères Centor. La seule étude qui analyse ce critère d'évaluation montre qu'il y a autant de patients traités par la pénicilline qui restent à la maison pendant au moins un jour que de patients traités par placebo, mais elle ne donne aucune information sur l'évolution ultérieure de l'absentéisme au travail ou à l'école.

Niveau de preuve: 3

Reprise des activités quotidiennes

Il n'est pas possible de se prononcer quant à l'efficacité de la pénicilline sur la reprise des activités quotidiennes chez des patients atteints de mal de gorge qui répondent à au moins trois critères Centor. Les études disponibles donnent des

résultats contradictoires.

Niveau de preuve: 3

Il n'est pas possible de se prononcer quant à l'efficacité de la pénicilline sur la reprise des activités quotidiennes chez des patients atteints de mal à la gorge qui n'ont pas été sélectionnés sur base de critères Centor. Les études disponibles ne donnent pas d'information à ce sujet.

Niveau de preuve: 3

1.2. Patients atteints d'une infection à streptocoques beta-hémolytiques du groupe A confirmé par une culture de frottis de gorge (patients GABSH-positifs)

Mal de gorge

La pénicilline a un effet positif sur le mal de gorge chez des patients GABSH-positifs et ceci après 2 jours de traitement.

Niveau de preuve: 1

D'après une étude de qualité suffisante, la prise de pénicilline aboutit à un gain de temps d'un jour environ.

preuve: 2

Niveau de

Fièvre

La pénicilline a un effet sur la disparition de la fièvre chez les patients GABSH-positifs.

Niveau de preuve: 1

La pénicilline n'a aucun effet sur la disparition de la fièvre chez des patients GABSH-positifs lorsque ceux-ci reçoivent un traitement complémentaire à l'acide acétylsalicylique ou le paracétamol.

Niveau de preuve: 2

Etat général du malade

La pénicilline a un effet sur l'état général du malade après 2 jours de traitement chez des patients GABSH-positifs. Sur base d'une seule étude, on peut établir que 6 patients doivent être traités par la pénicilline pour améliorer l'état général d'un patient après 2 jours de traitement.

Niveau de preuve: 1

Dans une étude, la durée moyenne du malaise a été calculée et un gain d'environ 8 heures a été observé en cas de prise de pénicilline.

Niveau de preuve: 2

Absentéisme a l'ecole ou au travail

Il n'est pas possible de se prononcer quant à l'efficacité des antibiotiques sur l'absentéisme à l'école ou au travail chez des patients GABSH-positifs, en raison du manque de données dans les études disponibles.

Niveau de preuve: 3

Niveau de

Limitation des activités quotidiennes

La pénicilline n'a aucun effet sur la limitation des activités quotidiennes chez les patients GABSH-positifs après 2 jours de traitement.

Niveau de preuve: 2

1.3. Patients chez qui une infection à streptocoques beta-hémolytiques du groupe A n'a pu être démontrée par une culture de frottis de gorge (patients GABSH-négatifs)

Mal de gorge

La pénicilline n'a aucun effet sur le mal de gorge chez des patients GABSH-négatifs après 2 jours de traitement.

Niveau de preuve: 2

Il n'est pas possible de se prononcer quant à l'efficacité de l'érythromycine sur le mal de gorge chez des patients GABSH-négatifs. Une seule étude ne trouve pas de différence, tandis qu'une autre signale un gain de temps d'un jour, mais ne mentionne pas une évaluation statistique.

Niveau de preuve:

3

Fièvre

La pénicilline n'a aucun effet sur la disparition de la fièvre chez des patients GABSH-négatifs après 2 jours de traitement.

Niveau de preuve: 2

Etat général

La pénicilline n'a aucun effet sur l'état général chez des patients GABSH-négatifs après 1 ou 2 jours de traitement.

Niveau de preuve: 1

Il n'est pas possible de se prononcer quant à l'efficacité de l'érythromycine sur l'état général chez des patients GABSH-négatifs. Les études disponibles donnent des résultats contradictoires.

Niveau de

preuve: 3

Absentéisme à l'école ou au travail

Il n'est pas possible de se prononcer quant à l'efficacité des antibiotiques sur l'absentéisme à l'école ou au travail chez des patients GABSH-négatifs. Les études disponibles ne donnent pas d'informations à ce sujet.

Niveau de preuve: 3

Limitation des activités quotidiennes

La pénicilline n'a aucun effet sur la limitation des activités quotidiennes chez les patients GABSH-négatifs après 2 jours de traitement.

Niveau de preuve:

2

L'érythromycine n'a aucun effet sur la limitation des activités quotidiennes chez les patients GABSH-négatifs.

Niveau de

preuve: 2

2. Quelle est l'efficacité des antibiotiques dans la prévention des complications?

Dans les études effectuées en double aveugle, on n'a pas constaté de cas de rhumatisme articulaire aigu ou de glomérulonéphrite aiguë.

Niveau de

preuve: 1

Dans 1 étude, un cas de monoarthrite a été observé dans le groupe traité par placebo et dans 1 étude, un cas de polyarthrite dans le groupe traité par placebo.

Niveau de

preuve: 2

On ne peut se prononcer quant à l'effet préventif des antibiotiques sur l'apparition d'un abcès. Dans une étude de qualité suffisante des patients atteints de mal de gorge aigu et répondant au moins à trois critères Centor, on a constaté un abcès chez quelques patients du groupe traité par placebo. Pour prévenir un seul abcès, 59 patients doivent être traités aux antibiotiques. Il ressort d'une étude de qualité suffisante d'un groupe de patients analogue que 59 patients doivent être traités par un antibiotique pour prévenir 1 abcès menaçant. Dans une autre étude de qualité suffisante, un abcès est survenu chez un des 40 patients atteints de mal de gorge aigu traités par la pénicilline.

Niveau de preuve: 3

3. Quelle est l'efficacité des antibiotiques dans la prévention de la

rechute en cas de mal de gorge aigu?

Un traitement de 10 jours par la pénicilline ne permet pas de prévenir un nouvel épisode de mal de gorge ou d'atteinte des voies respiratoires supérieures chez des patients atteints de mal de gorge aigu qui répondent à 3 critères Centor.

Niveau de preuve:

2

Il n'est pas possible de se prononcer sur la prévention d'un nouvel épisode de mal de gorge ou d'une atteinte des voies respiratoires supérieures au moyen d'un traitement de 10 jours par la pénicilline chez des patients GABSH-positifs d'après les résultats d'une culture effectuée à partir d'un frottis de la gorge. La seule étude qui donne des informations à ce sujet ne mentionne pas d'évaluation statistique.

Niveau de preuve: 3

Il n'est pas possible de se prononcer sur la prévention d'une rechute après un traitement de 5 jours par antibiotiques. Une seule étude analyse la pénicilline et la céfixime et elle fournit des données insuffisantes.

Niveau de

preuves: 3

Un traitement de 3 jours par la pénicilline augmente le risque d'un nouvel épisode de mal de gorge par rapport au placebo chez des patients atteints de mal de gorge aigu qui répondent au moins à 3 critères Centor. Avec un traitement pendant 7 jours, on n'a pas trouvé de risque plus élevé de rechute.

Niveau de preuve: 2

Il n'est pas possible de se prononcer sur la prévention de la rechute en postposant la thérapie aux antibiotiques de 2 à 3 jours. La seule étude disponible offre une garantie insuffisante d'exécution en double aveugle.

Niveau de preuve: 3

4. Quelle est la durée optimale du traitement par antibiotiques dans le mal de gorge aigu?

Un traitement de 3 jours par la pénicilline présente un risque plus élevé d'échec clinique qu'un traitement de 7 jours chez des patients atteints de mal de gorge aigu qui répondent au moins à 3 critères Centor. Ceci ne se traduit pas par un risque de rechute clinique plus élevé.

Niveau de preuve: 2

Il n'est pas possible de se prononcer sur l'efficacité d'un traitement par

antibiotiques pendant 10 jours par rapport à un traitement pendant sept ou cinq jours. La seule étude disponible est de qualité insuffisante et ne montre pas de différence dans la fréquence de rechute bactériologique lors d'un traitement par la pénicilline pendant 10 jours par rapport à un traitement pendant 5 jours. Elle ne mentionne pas d'évaluation statistique en ce qui concerne la rechute clinique.

Niveau de preuve: 3

5. Y a-t-il des différences entre les antibiotiques dans le traitement du mal de gorge aigu?

Aucune différence entre les antibiotiques n'a été constatée dans les études comparatives en ce qui concerne l'échec clinique. Chez 87 à 100% des patients, les symptômes se sont améliorés ou ont disparu à la fin du traitement, quel que soit l'antibiotique administré.

Niveau de preuve: 1

Il n'y a pas de différence entre les antibiotiques en ce qui concerne le risque de rechute clinique.

Niveau de preuve: 1

(Une exception à ceci: la comparaison entre la céfalexine et la pénicilline. La céfalexine donne moins de rechutes que la pénicilline d'après un RCT's effectué en double aveugle. Le bénéfice est en fait limité et le pourcentage de rechutes est également peu élevé lors d'un traitement par la pénicilline).

Références

Aronoff SC, Klinger JD, O'Brien CA, Jaffe AC, Blumer JL. A double-blinded comparative study of sultamicillin penicillin V in the treatment of childhood streptococcal pharyngitis. *J Antimicrob Chemother* 1984;14:261-5.

Bachand RT. A comparative study of clarithromycin and penicillin VK in the treatment of outpatients with streptococcal pharyngitis. *J Antimicrob Chemother* 1991;27, suppl. A, 75-82.

Bass JW. Antibiotic management of group A streptococcal pharyngotonsillitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:S43-9.

Chapple PAL, Franklin LM, Paulett JD, Tuckman E, Woodall JT, Tomlinson AJH, McDonald JC. Treatment of acute sore throat in general practice. Therapeutic trial with observations on symptoms and bacteriology. *BMJ* 1956;1:705-8.

Dagnelie CF, van der Graaf Y, de Melker RA, Touw-Otten FWMM. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:589-93.

Deeter RG, Kalman DL, Rogan MP, Chow S-C. Therapy for pharyngitis and tonsillitis caused by group A beta-hemolytic streptococci: a meta-analysis comparing the efficacy and safety of cefadroxil monohydrate versus oral penicillin V. *Clin Ther* 1992;14:740-54.

De Meyere M. Acute keelpijn in de eerste lijn. Een beschrijvende en experimentele studie over epidemiologie, diagnose en beleid. Proefschrift Universiteit Gent, 1990.

De Meyere M, Mervielde Y, Verschraegen G, Bogaert M. Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:580-85.

Del Mar C, Glasziou PP. Antibiotics for the symptoms and complications of sore throat (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 1999. Oxford: Update Software.

Derriennic M, Conforti PM, Sides GD. Dirithromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *J Antimicrob Chemother* 1993;31(suppl C):89-95.

Disney FA, Dillon H, Blumer JL, Dudding BA, McLinn SE, Nelson DB, Selbst SM. Cephalexin and Penicillin in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal throat infections. *AJDC* 1992;146:1324-7.

El-Daher NT, Hijazi S, Rawashdeh NM, Al-Khalil IAH, Abu-Ektaish, FM, Abdel-Latif DI. Immediate versus delayed treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin-V. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:126-30.

Gerber MA, Randolph MF, De Meo KK, Kaplan EL. Lack of impact of early antibiotic therapy for streptococcal pharyngitis on recurrence rates. *J Pediatr* 1990;117:853-8.

Gerber MA, Randolph MF, Chanatry J, Wright LL, De Meo K, Kaplan EL. Five vs ten days of penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *AJDC* 1987;141:224-7.

Gerber MA. Comparison of throat cultures and rapid tests for diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:820-4.

Gerber MA. Effect of early antibiotic therapy on recurrence rates of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:S56-60.

Heness DM. A clinical experience with cefadroxyl in upper respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1982;10(suppl B)125-35.

Howe RW, Millar MR, Coast J, Whitfield M, Peters TJ, Brookes S. A randomized controlled trial of antibiotics on symptom resolution in patients presenting to their general practitioner with a sore throat. *Br J Gen Pract* 1997;47:280-4.

Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis: placebo controlled double blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985;253:1271-4.

Landsman JB, Grist NR, Black R, McFarlane D, Blair W. Sore throat in general practice. *BMJ* 1951;1:326-9.

Leelarasamee A, Leowattana W, Tobunluepop P, Chub-upakarn S, Artavetakun W, Jarupoonphol V, Varangphongsri, Leelarasamee I. Amoxicillin for fever and sore throat due to non-exsudative pharyngotonsillitis: beneficial or harmful? *Int J Infect Dis* 2000;4:70-4.

Levenstein JH. Clarithromycin versus penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(suppl.A):67-74.

MacDonald TC, Watson IH. Sulphonamides and acute tonsillitis: a controlled experiment in a Royal Airforce community. *BMJ* 1951;1:323-6.

Markowitz M, Gerber MA, Kaplan EL. Treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: reports of penicillin's demise are premature. *J Pediatr* 1993;123:679-85.

Marlow RA, Torrez AJ, Haxby D. The treatment of nonstreptococcal pharyngitis with erythromycin: a preliminary study. *Fam Med* 1989;21:425-7.

Middleton DB, D'Amico F, Merenstein JH. Standardized symptomatic treatment versus penicillin as initial therapy for streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1988;113:1089-94.

Müller O, Wettich K. Clinical efficacy of dirithromycin in pharyngitis and tonsillitis. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 (suppl C):97-102.

O'Doherty BO, and the Paediatric Azithromycin Study Group. Azithromycin versus Penicillin V in the treatment of paediatric patients with acute streptococcal pharyngitis/tonsillitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:718-24.

Petersen K, Philips RS, Soukup J, Komaroff AL, Aronson M. The effect of erythromycin on resolution of symptoms among adults with pharyngitis not caused by group A streptococcus. *J Gen Intern Med* 1997;12:95-101.

Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, Green JL, Francis AB, Roghmann KJ, Hoekelman RA. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of group A beta-hemolytic pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:635-43.

Pichichero ME. The rising incidence of penicillin treatment failures in group A streptococcal tonsillopharyngitis: an emerging role for the cephalosporins? *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:S50-5.

Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:257-81.

Randolph MF, Gerber MA, De Meo KK, Wright L. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985;106:870-5.

Reed BD, Huck W, Zazove P. Treatment of beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with cefaclor or penicillin. *J Fam Practice* 1991;32:138-144.

Schwartz RH, Wientzen RL, Pereira F, Feroli EJ, Mella GW, Guandolo VL. Penicillin V for group A streptococcal pharyngotonsillitis. A randomised trial of seven days versus ten days' therapy. *JAMA* 1981;246:1790-5.

Stein GE, Christensen S, Mummaw N. Comparative study of clarithromycin and penicillin V in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10:949-53.

Strömberg A, Schwan A, Cars O. Five versus ten days treatment of group A streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled clinical trial with phenoxymethylpenicillin and cefadroxyl. *Scand J Infect Dis* 1988;20:37-46.

Taylor BD, Abbott GD, McKerr M, Fergusson DM. Amoxicillin and cotrimoxazole in presumed viral respiratory infections of childhood: placebo controlled trial. *BMJ* 1977;2:552-4.

Trickett PC, Dineen P, Mogabgab W. Trimethoprim-Sulfamethoxazole versus penicillin G in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis and tonsillitis. *J Infect Dis* 1973;128(suppl.):S693-5.

Wannamaker LW, Rammelkamp CH, Denny FW, Brink WR, Houser HB, Hahn EO. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. *Am J Med* 1951;10:673-95.

Wannamaker LW, Denny FW, Perry WD, Rammelkamp CH, Eckhardt GC, Houser HB, Hahn EO. The effect of penicillin prophylaxis on streptococcal disease rates and the carrier state. *N Eng J Med* 1953;249:1-7.

Watkins VS, Smietana, Confort PM, Sides GD, Huck W. Comparison of dirithromycin and penicillin for treatment of streptococcal pharyngitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:72-5.

Whitfield MJ, Hughes AO. Penicillin in sore throat. *Practitioner* 1981;225:234-9.

Zwart S, Sachs APE, Ruys GJHM, Gubbels JW, Hoes AW, De Melker RA. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000;320:150-4.